

Le rôle de l'environnement dans l'asthme : hypothèses et contradictions

Les études de prévention primaire des allergies respiratoires (réduction de l'exposition allergénique, ou effets d'une forte exposition, ou rôle de cofacteurs environnementaux) sont discordantes. En revanche, le lien démontré chez les sujets sensibilisés entre exposition allergénique, sensibilisation et symptômes respiratoires, plaide pour une prévention secondaire.

Anne Casset, Carole Donnay, Frédéric de Blay*

Grâce au développement des méthodes de mesures d'allergènes, tant dans la poussière que dans l'air, le rôle des pneumallergènes dans les maladies allergiques a pu être étudié plus précisément.¹ Ce qui a conduit, au début des années 1990, à un nouveau concept, celui de la prévention primaire de l'allergie par l'éviction des allergènes chez des enfants génétiquement à risque d'atopie.² Cependant, à la fin des années 1990, deux autres hypothèses ont été évoquées pour expliquer le rôle des allergènes et de certains cofacteurs dans l'apparition de l'atopie (caractérisée par la synthèse d'immunoglobulines E [IgE] vis-à-vis d'une molécule peptidique appelée allergène, qui peut se définir par la présence d'au moins un test cutané positif à un allergène) et la modulation de la sensibilisation IgE dépendante : l'hypothèse hygiéniste et l'hypothèse d'une réponse « Th2 modifiée ».

L'hypothèse hygiéniste a suggéré le rôle éventuellement protecteur des micro-organismes dans l'apparition de l'allergie, tandis que la réponse Th2 modifiée a proposé une éventuelle tolérance à haute dose induisant un effet Th2-like avec la synthèse d'IgG4 bloquantes. Ainsi, ces trois hypothèses, soit en privilégiant le rôle des allergènes, soit en soulignant l'importance de l'exposition aux micro-organismes, semblent être contradictoires alors qu'il est possible d'imaginer qu'elles puissent intervenir de façon concomitante ou alternative à des degrés divers selon les individus et donc selon la génétique. C'est pourquoi il convient de préciser la responsabilité des pneumallergènes et de certains cofacteurs dans l'apparition du terrain atopique, la modulation des taux d'IgE spécifiques et de déterminer l'influence de l'exposition allergénique sur les symptômes des maladies allergiques.

* Service de pneumologie, hôpital Lyautey, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67091 Strasbourg Cedex
Courriel : frederic.deblay@chru-strasbourg.fr

RÔLE DES PNEUMALLERGÈNES ET DES COFACTEURS DANS L'APPARITION DU TERRAIN ATOPIQUE

L'apparition du terrain atopique résulte de l'interaction de nombreux facteurs : un terrain génétique particulier, une exposition aux allergènes ou aux cofacteurs environnementaux. Parmi les différents facteurs capables d'influencer l'apparition du terrain atopique ou de l'asthme, l'environnement intérieur a été particulièrement étudié ces dernières années (v. figure).

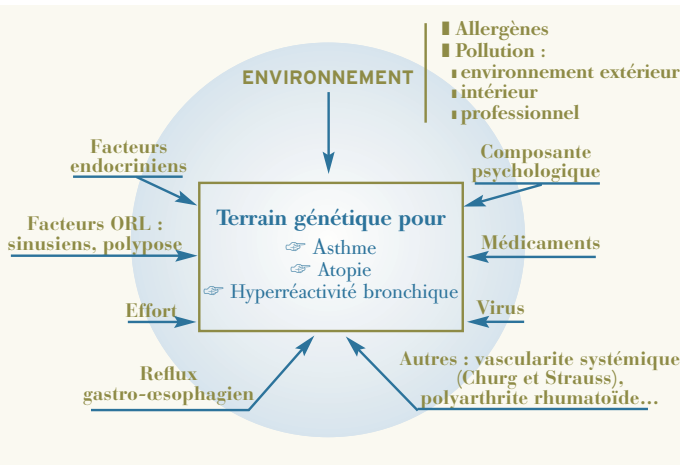


Figure. Facteurs de risque : l'asthme est un syndrome multifactoriel et hétérogène. ORL : oto-rhino-laryngés.

Effet de la réduction de l'exposition allergénique

Au début des années 1990, la responsabilité des pneumallergènes dans l'augmentation de la fréquence de l'atopie semblait reconnue. En effet, l'efficacité de la prévention primaire dans l'apparition du terrain atopique a été démontrée par les travaux de l'île de Wight.^{3,5} Une cohorte de 58 enfants à risque (ayant 2 parents allergiques) a été suivie depuis la naissance en observant des mesures d'éviction des pneumallergènes et des allergènes alimentaires, en même temps qu'un groupe témoin de 62 enfants à risque ne pratiquant pas d'éviction des allergènes. Les résultats à 4 ans montraient une fréquence du terrain atopique significativement plus faible pour le groupe éviction par rapport au groupe témoin (3/58 contre 16/62, respectivement ; $p < 0,05$).⁴ Par la suite, des études de prévention primaire réalisées sur des échantillons plus larges n'ont pas retrouvé cet effet sur l'apparition du terrain atopique. Elles ont uniquement montré un effet modeste sur l'apparition des crises d'asthme. Seule l'étude de la cohorte de l'île de Wight semble avoir montré un effet sur le terrain atopique

et la prévention de l'asthme. Ainsi, le rôle potentiel de l'exposition précoce aux pneumallergènes dans l'induction du terrain atopique reste à démontrer.

Effet de l'exposition à de fortes concentrations d'allergènes

Hesselmar *et al.*⁶ ont montré dans une étude rétrospective que les sujets ayant été uniquement exposés aux allergènes de chat dans leur première année de vie avaient moins fréquemment des tests cutanés positifs vis-à-vis de l'allergène de chat à l'âge de 12-13 ans (6,0 pour 14,3 %). Après exclusion des sujets qui s'étaient séparés du chat en raison de leur allergie, la différence n'était plus significative.

L'exposition à plus de 2 chats ou chiens dans la première année de vie aurait un effet fortement protecteur sur la fréquence de sensibilisation aux pneumallergènes de l'environnement intérieur et extérieur avec un *odds ratio* (OR) de 0,23 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,09-0,6).⁷ À l'opposé, Almqvist *et al.*⁸ lors d'une étude prospective n'ont pas retrouvé d'effet protecteur à 4 ans entre la sensibilisation à l'allergène et la présence d'un chat au domicile de 4 089 nouveau-nés. Il est donc difficile, à l'heure actuelle, d'avoir une opinion précise sur l'effet protecteur de l'exposition à de hautes doses d'allergènes tant les études sont contradictoires.

Effets des cofacteurs : l'hypothèse hygiéniste

L'hypothèse hygiéniste a souligné le rôle des facteurs infectieux dans le développement du terrain non atopique. Ainsi, elle suppose que l'augmentation de l'incidence de certaines maladies allergiques dans les pays occidentaux serait la conséquence de l'incapacité de notre mode de vie à fournir un stimulus indispensable à l'acquisition d'une empreinte éducative lors de l'évolution de notre système immunitaire. Les endotoxines qui sont des lipopolysaccharides constituant de la paroi des bactéries à Gram négatif, pourraient être responsables de la stimulation qui orienterait vers le profil Th1. Les profils Th1 et Th2 de la population des lymphocytes T auxiliaires se définissent par le type de cytokines qu'ils synthétisent. Les lymphocytes T dits Th1 synthétisent de l'interféron γ (IFN γ) indispensable à la destruction de microorganismes et caractérisent plutôt les sujets non atopiques. Ainsi, les enfants d'agriculteurs exposés aux animaux de ferme ont une moindre fréquence d'atopie et seraient exposés à de plus grandes concentrations d'endotoxines dans la poussière domestique (ce qui provoquerait une augmentation des lymphocytes T de type Th 1, limitant l'orientation des lymphocytes T vers un profil Th2, caractérisés par la synthèse de cytokines IL4 [interleukine 4] et IL5 et associés à un terrain allergique).^{9,10} De plus, il existe un polymorphisme génétique du principal récepteur des lipopolysaccharides, le *toll-like receptor 4* (TLR-4) qui engendre une variabilité selon les individus dans la

réponse aux lipopolysaccharides, alors considérés comme sujets répondeurs ou faibles répondeurs. Concernant l'effet des agents infectieux dans la protection de l'apparition du terrain atopique, la prise de *Lactobacillus* GG par des femmes enceintes, soit à risque d'atopie, soit ayant un partenaire atopique, lors d'une étude prospective randomisée, a montré que l'apparition du terrain atopique (eczéma atopique) à l'âge de 1 an était moindre chez les bébés dont la mère avait été supplémentée en *Lactobacillus* GG.¹¹ Cependant, si les données épidémiologiques montrent que les enfants vivant dans des fermes traditionnelles ont moins d'allergie, le ou les facteurs responsables de cet effet protecteur restent l'objet de discussion.

RÔLE DE L'EXPOSITION AUX PNEUMALLERGÈNES ET COFACTEURS DANS LA MODULATION DE LA SENSIBILISATION IgE DÉPENDANTE

Effet aggravant de l'exposition allergénique

Une fois le terrain atopique acquis, quels sont les effets de l'exposition allergénique dans la modulation de la sensibilisation IgE dépendante vis-à-vis de pneumallergènes ? Les données sont reproductibles tant dans les études transversales que prospectives pour les acariens dans lesquelles l'exposition allergénique a été comparée chez les sujets sensibilisés et les témoins. Il existe une relation positive entre exposition et sensibilisation chez les enfants de la naissance à l'âge de 3 ans,¹²⁻¹⁵ de 5 à 12 ans, et chez les adolescents de 12 à 14 ans. Ainsi, des enfants allergiques aux acariens voyaient leurs taux d'IgE diminuer après 6 semaines passées à Briançon ou Misurina dans les Dolomites en Italie.^{16,17} Ces villes situées à plus de 1 500 mètres d'altitude ont un environnement climatique défavorable au développement des acariens qui explique l'exposition allergénique très faible.

En ce qui concerne les blattes, plusieurs études transversales ont souligné les liens entre exposition et sensibilisation.^{12,15,18} Pour les allergènes de chat, les données sont plus contradictoires. En effet, des liens entre les niveaux de concentration en Fel d 1 (*Felis domesticus*) et la fréquence de sensibilisation sont retrouvés dans la seule étude prospective disponible actuellement.¹⁴ Cependant, dans de nombreuses études transversales, chez des enfants et des adolescents, cette relation n'est pas retrouvée.^{12,15}

Effet protecteur de l'exposition allergénique

Dans une étude transversale, portant sur 226 adolescents de 12 à 14 ans dont 47 étaient asthmatiques, Platts-Mills *et al.*¹⁹ n'ont pas trouvé de lien entre l'exposition à Fel d 1 et les taux d'IgE anti-Fel d 1. Ils concluaient que l'exposition à des concentrations croissantes d'allergènes de chat conduirait à l'apparition d'une réponse « Th2 dérivée » se manifestant par une synthèse d'IgG anti-Fel d 1 sans élévation des IgE. Il s'agirait d'IgG4, puisqu'une corrélation

entre les taux d'IgG anti-Fel d 1 et les IgG4 anti-Fel d 1 a été retrouvée ($r = 0,7$) chez les patients.

Rôle des cofacteurs

Un certain nombre de cofacteurs pourraient intervenir. Ainsi, le tabagisme passif augmenterait le risque de sensibilisation vis-à-vis des acariens chez des adolescents atopiques.²⁰ De même, l'exposition au formaldéhyde, polluant chimique très ubiquitaire du milieu domestique émanant des colles, peintures et matériaux de construction, favoriserait la polysensibilisation aux pneumallergènes.²¹ Le risque de sensibilisation serait multiplié par près de 20 chez des sujets sensibilisés au chat si, en plus de l'exposition à l'animal, s'ajoute le tabagisme passif et la présence de double vitrage (ventilation du logement faible).²²

Au total, toutes les études semblent démontrer un lien entre exposition aux acariens et aux blattes et sensibilisation. En revanche, en ce qui concerne les allergènes de chat, même si certaines études transversales semblent montrer un effet protecteur, plusieurs études prospectives conduisent à penser que l'exposition aux pneumallergènes de chat joue un rôle aggravant dans la modulation des IgE spécifiques. En pratique, le contact d'un chat entraînerait chez un patient atopique une augmentation des IgE vis-à-vis du chat.

RELATION ENTRE EXPOSITION ET SYMPTÔMES

Effet aggravant de l'exposition allergénique

Les premiers arguments en faveur de cette relation ont été rapportés par Altounyan *et al.*²³ qui ont montré, chez des sujets allergiques aux pollens, une augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique lors de tests à l'histamine réalisés en période pollinique. À côté des études appréciant le risque de développement d'une hyper-réactivité bronchique non spécifique lors de l'exposition à des aéro-allergènes, certaines enquêtes épidémiologiques ont montré le risque existant entre exposition allergénique et symptômes d'asthme. Une corrélation entre l'hospitalisation aux urgences pour crise d'asthme et la saison de pollinisation des herbacées a été montrée.²⁴ Ces données sont corroborées par l'étude de O'Hollaren *et al.*²⁵ qui ont retrouvé que la moisissure *Alternaria* était responsable d'asthme grave, et que l'exposition à cet allergène augmentait de 200 fois le risque d'arrêt respiratoire par asthme.

CE QUI EST NOUVEAU

→ Les méthodes d'éviction globale des allergènes ont un effet sur la diminution des symptômes d'asthme allergique chez l'enfant.³³

Il en est de même pour les pneumallergènes de l'environnement intérieur. En effet, les études transversales et prospectives ont souligné la nécessité d'une sensibilisation préalable associée à une exposition pour l'apparition de symptômes.^{14, 26-28} Aussi, l'éviction des allergènes devrait permettre une diminution des symptômes chez des sujets qui ont des IgE vis-à-vis d'un allergène auquel ils sont exposés. Pour les acariens de la poussière domestique, les premières études ont montré une amélioration de la symptomatologie d'asthme après éviction des allergènes lors de séjours dans des lieux appauvris en acariens. Un travail réalisé auprès d'enfants asthmatiques séjournant à 1 756 mètres d'altitude a montré l'existence d'une récurrence des symptômes et de l'aggravation de l'hyperactivité bronchique non spécifique lorsque les enfants séjournaient de nouveau dans leur domicile originel, riche en allergènes d'acariens, traduisant le rôle probable de ceux-ci dans la responsabilité de la symptomatologie d'asthme.^{16, 29}

Une méta-analyse a souligné l'absence d'efficacité des méthodes d'éviction des allergènes des acariens, tant dans la réduction de l'exposition que dans l'amélioration clinique.³⁰ Les auteurs ont retenu 23 études qui regroupaient 230 patients. Cependant, les méthodes de l'éviction des allergènes étaient le plus souvent non validées. Dans 19 études sur 23, les critères qui définissaient l'asthme des patients n'étaient pas précisés, et dans 2 études aucun test pour apprécier la sensibilisation vis-à-vis des acariens n'était réalisé. Cette méta-analyse a permis de souligner les imperfections des études cliniques concernant l'éviction des allergènes des acariens : étude chez des malades trop âgés (plus de 40 ans), absence de définition allergologique précise des patients, utilisation de méthode d'éviction non validée, durée de l'étude insuffisante. Cependant, les résultats d'une seconde méta-analyse qui analysait 29 études ne montraient pas de différence significative concernant l'amélioration de l'asthme (risque relatif [RR] : 1,04 ; IC à 95 % : 0,83 à 1,31), les scores de symptômes (différence moyenne de 0,07 ; IC à 95 % : - 0,35 à 0,22), l'usage des médicaments (différence moyenne de - 0,14 ; IC à 95 % : - 0,43 à 0,15) ou le débit de pointe du matin (différence moyenne de 0,004 ; IC à 95 % : - 0,13 à 0,21).³¹ Les auteurs considéraient que, en l'état actuel des connaissances, il était difficile de conclure sur la présence ou l'absence de bénéfice des méthodes d'éviction.

Récemment, Morgan *et al.*³² ont réalisé une étude d'éviction contrôlée et randomisée incluant 937 enfants âgés de 5 à 11 ans qui ont un asthme allergique. Après 1 an d'éviction globale (éducation, limitation de l'exposition aux allergènes et au tabac – housse, aspirateur HEPA [haute efficacité pour les particules aériennes], purificateur d'air), une éviction efficace avait été obtenue et mise en évidence par une réduction significative des taux d'acariens dans le matelas ($p = 0,007$). Une diminution des symptômes (évalués sur 2 semaines par le nombre de jours avec symptômes) a été observée pendant l'année de l'intervention (3,39 contre 4,20 jours ; $p < 0,001$).

Dans ces conditions, l'éviction doit désormais être considérée comme une part importante du traitement de l'asthme allergique chez les enfants qui sont exposés aux allergènes.

Effet protecteur de l'exposition allergénique

Dans leur étude, Hesselmar *et al.*⁶ ont montré que la présence d'un chat dans les premières années de vie a un effet protecteur dans l'apparition de l'asthme à l'âge de 12-13 ans, même après exclusion des personnes qui s'étaient débarrassées de l'animal en raison de l'allergie de leur enfant (3,3 contre 8,5 % ; $p = 0,008$). Pour le chien, une étude prospective, comprenant 1 246 enfants suivis de la naissance à l'âge de 13 ans, a montré que ceux qui étaient en contact proche avec un chien à la naissance avaient moins fréquemment de l'asthme que ceux qui ne l'avaient pas été. Cependant, cette différence n'était retrouvée que chez les enfants dont les parents n'étaient pas asthmatiques.³³ Une méta-analyse regroupant 32 études sur le rôle potentiel de l'exposition aux animaux vis-à-vis du risque d'asthme ou de symptômes évocateurs d'asthme, n'a pas retrouvé ces résultats.³⁴

Ainsi, comme pour l'effet protecteur de l'atopie ou de la sensibilisation IgE dépendante, les données obtenues pour les symptômes sont très contradictoires et il est impossible de conclure actuellement.

Rôle des cofacteurs

Certains cofacteurs de l'environnement intérieur semblent jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation des symptômes. Ainsi, le tabagisme passif augmente la variabilité du débit expiratoire de pointe chez les enfants de parents fumeurs.³⁵ Le risque relatif des crises d'asthme est de 1,21 chez les enfants d'âge scolaire, il est de 1,28 en considérant le tabagisme maternel et de 1,14 quand le père fume. Il passe à 1,52 (IC à 95 % : 1,34 à 1,72) quand les 2 parents fument, mettant ainsi en évidence une relation entre intensité du tabagisme passif et augmentation de prévalence de l'asthme.³⁶ Le tabagisme actif est aussi fréquent chez les patients asthmatiques que chez les non-asthmatiques. Il apparaît comme un facteur de risque dans la réapparition de l'asthme à 33 ans chez des asthmatiques qui étaient devenus asymptomatiques à l'adolescence.

En ce qui concerne d'autres polluants chimiques, l'exposition au formaldéhyde serait un facteur de risque d'asthme chez l'enfant : pour chaque augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la teneur en formaldéhyde, le risque d'asthme augmentait de 3 % (OR : 1,003 ; IC à 95 % : 1,002 à 1,004).³⁷ Une étude cas-témoin portant sur 457 enfants asthmatiques âgés de 3 à 4 ans a mis en évidence, d'après les réponses des parents à un interrogatoire téléphonique, une relation dose-réponse entre asthme et exposition au NO_2 , gaz résultant de la combustion (cuisine, chauffe-eau). Le port d'un échantillonneur individuel pendant 24 heures pour mesurer l'exposition au

POUR LA PRATIQUE

- Trois hypothèses sont évoquées actuellement pour expliquer le rôle des allergènes et de certains cofacteurs dans l'apparition de l'atopie (hypothèse hygiéniste, allergéniste, Th2 dérivée) sans qu'aucune ne soit formellement démontrée.
- Les mesures de prévention primaire des allergies respiratoires montrent des résultats controversés.
- Il existe une forte corrélation entre l'exposition à l'allergène et la modulation de la sensibilisation.
- L'exposition à l'allergène d'un sujet sensibilisé augmente son risque de développer des symptômes d'asthme.
- Pour obtenir un effet sur la charge allergénique de l'environnement, l'éviction doit être globale.

NO₂ de 140 enfants a permis de calculer un *odds ratio* de 2,51 (IC à 95 % : 0,92 à 16,09) et de 19,87 (IC à 95 % : 4,75 à 83,03) pour des concentrations de NO₂ comprises entre 18 et 27 µg/m³ et supérieures à 27 µg/m³, respectivement.³⁸ En moyenne, les valeurs retrouvées dans l'habitat sont de 20 µg/m³. De plus, l'exposition à ces polluants chimiques provoque une aggravation de la réponse bronchique vis-à-vis de l'allergène, comme cela a été démontré pour des sujets ayant été exposés préalablement à 560 µg/m³ de SO₂ et (ou) 720 µg/m³ de NO₂ pendant 6 heures.³⁹ Récemment, nous avons pu mettre en évidence qu'une exposition à 100 µg/m³ de formaldéhyde pendant 30 minutes aggravait les symptômes bronchiques de sujets asthmatiques allergiques aux acariens.⁴⁰

CONCLUSION

Les informations acquises au cours des 15 dernières années concernant la prévention primaire des maladies allergiques soulignent qu'il n'existe pas systématiquement un continuum entre l'apparition du terrain atopique et le développement d'un asthme. En effet, les grandes études de prévention primaires canadiennes et anglaises montrent que l'éviction des allergènes dans les premiers mois de vie permettrait de prévenir l'asthme à 2 ans, mais n'a aucun effet sur le terrain atopique. Cependant, l'effet de la réduction des allergènes des acariens et du chat sur l'apparition des IgE spécifiques ne pourra être réellement apprécié que lorsque les enfants de ces cohortes auront le pic de fréquence de sensibilisation aux allergènes d'acariens et de chats, c'est-à-dire à 6 ans ou plus.

En ce qui concerne l'effet protecteur de l'exposition à de fortes doses d'allergènes d'animaux, les études se succèdent mais elles restent discordantes, et ne permettent pas de délivrer un message précis.

L'éviction des allergènes chez des sujets sensibilisés et symptomatiques semble logique. En effet, la plupart des études démontrent à la fois qu'il existe une relation posi-

tive entre l'exposition allergénique et la fréquence de sensibilisation, mais aussi un lien entre exposition allergénique, sensibilisation et apparition de symptômes. Récemment, une étude d'éviction allergénique a permis d'objectiver l'amélioration de la gravité et des symptômes de l'asthme chez l'enfant. Deux points importants doivent être soulignés : premièrement il n'est pas nécessaire de mettre en œuvre des mesures d'éviction si elles ne sont pas pratiquées de façon globale, soulignant ainsi le rôle des conseillers médicaux en environnement intérieur [v. encadré] ; deuxièmement, la sélection des patients qui devraient bénéficier de mesure d'éviction doit être adaptée. Ainsi, les populations pédiatriques ou d'adultes jeunes doivent être préférées à des personnes plus âgées. En ce qui concerne l'asthme en général, allergique ou non, il est évident que tout facteur irritant tel que les particules diesel, l'ozone, les oxydes d'azote pour le milieu extérieur, ou le tabac, le formaldéhyde pour le milieu intérieur a un effet sur des bronches se trouvant dans un état inflammatoire chronique. ■

SUMMARY The role of the environment in asthma: hypotheses and contradictions

Three hypotheses are described to explain the relation between allergens and environmental co-factors and the onset of atopy: the hygiene hypothesis, the allergenic hypothesis, and the high exposure tolerance inducing a Th2 derived response with blocking IgG4 synthesis. None of these hypotheses have been confirmed. It seems thus difficult to give recommendations for primary prevention of allergic diseases until results of prospective studies allow to consider a more precise behaviour. In contrast, subjects sensitized and exposed to allergens present an increased risk to develop asthma or non specific bronchial hyperreactivity. Therefore, secondary prevention appears as an essential method for treatment of allergic disease, with clinical benefits on symptoms which have recently been demonstrated in a clinical study.

Rev Prat 2005 ; 55 : 1299-6

RÉSUMÉ Le rôle de l'environnement dans l'asthme : hypothèses et contradictions

Trois hypothèses sont évoquées pour expliquer le rôle des allergènes et de certains cofacteurs environnementaux dans l'apparition de l'atopie : l'hypothèse hygiéniste, l'hypothèse allergéniste, et une éventuelle tolérance à haute dose induisant un effet Th2-like avec synthèse d'IgG4 bloquante. Aucune de ces hypothèses n'est actuellement formellement démontrée. Il semble donc difficile de proposer des mesures de prévention primaire (c'est-à-dire prévenir l'apparition de l'atopie) des allergies respiratoires tant que des résultats d'études prospectives concordantes ne permettent pas d'avoir une attitude plus précise. Au contraire, les patients sensibilisés et exposés à un allergène sont beaucoup plus à risque d'avoir un asthme ou une hyperactivité bronchique non spécifique. Aussi, la prévention secondaire, mettant en œuvre des mesures globales, reste une mesure thérapeutique essentielle dans le traitement des maladies allergiques, avec un bénéfice clinique possible sur les symptômes démontré récemment dans une étude américaine de grande ampleur.

RÉFÉRENCES

1. **Platts-Mills TA, Chapman MD.** Dust mites: immunology, allergic disease, and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:755-75.
2. **Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ.** Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
3. **Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW.** Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992;339:1493-7.
4. **Hide DW, Matthews S, Matthews L, et al.** Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:842-6.
5. **Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH.** Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93.
6. **Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B.** Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
7. **Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL.** Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
8. **Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, et al.** Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1190-7.
9. **Von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, et al.** Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-4.
10. **Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, et al.** Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.
11. **Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al.** Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
12. **Huss K, Adkinson NF, Eggleston PA, et al.** House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:48-54.
13. **Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al.** Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:44-52.
14. **Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al.** Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-7.
15. **Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, et al.** Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitization, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999;54:675-80.
16. **Peroni DG, Boner AL, Vallone G, et al.** Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1442-6.
17. **Vervloet D, Penaud A, Razzouk H, et al.** Altitude and house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:290-6.
18. **Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, et al.** Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:563-70.
19. **Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R.** Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
20. **Jarvis S, Chinn S, Luczynska C, Burney P.** The association of smoking to common environmental allergens. Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:934-40.
21. **Garret MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ.** Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 1999;54:330-7.
22. **Lindfors A, Van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL.** Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:755-62.
23. **Altounyan REC.** Changes in histamine and atropine responsiveness as a guide to diagnosis and evaluation of therapy in obstructive airways disease. In: Pepys J, Frankland AW editors. *Disodium cromoglycate in allergic airways disease*. London: Butterworth & Co. Ltd, 1969: pp 47-53.
24. **Reid MJ, Moss RB, Hsu Yao P, et al.** Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1986, 78 : 590-600.
25. **O'Hollaren MT, Yunginger J, Offord KP.** Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324: 359-63.
26. **Call RS, Smith TF, Morris E, et al.** Risk factors for asthma in inner city children. *J Pediatr* 1992;121:862-6.
27. **Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, et al.** Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:573-8.
28. **Sporik R, Ingram JM, Price W, et al.** Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
29. **Boner AL, Niero E, Antolini I, et al.** Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina 1756 m). *Ann Allergy* 1985;54:42-5.
30. **Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M.** House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1105-10.
31. **Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C.** House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001187.
32. **Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al.** Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
33. **Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL.** Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:509-15.
34. **Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK.** Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:455-60.
35. **Cook D, Strachan D.** Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax* 1998;53:295-301.
36. **Strachan D, Cook D.** Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997;52:1081-94.
37. **Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM.** Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 2002;20:403-8.
38. **Infante-Rivard C.** Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol* 1993;137:834-44.
39. **Devalia J, Rusznak C, Herdman M, Trigg C, Tarraf H, Davies R.** Effect of nitrogen dioxide and sulfur dioxide on airway response of mild asthmatics to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344:1668-71.
40. **Casset A, Marchand C, Purohit A, et al.** Inhalation de faibles doses de formaldéhyde gazeux: effet sur la réponse bronchique chez des asthmatiques sensibilisés aux acariens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:291 (Abst).

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts.

Le remodelage : une explication de l'altération progressive de la fonction respiratoire dans l'asthme ?

Le remodelage bronchique recouvre les modifications de structure des bronches non réversibles sous l'action des bronchodilatateurs. Il repose sur des anomalies de la membrane basale sous-épithéliale, de la matrice extracellulaire, des vaisseaux, du muscle lisse bronchique et des cellules glandulaires (v. fig.). Le retentissement clinique du remodelage n'est pas définitivement établi. On suppose qu'il est à l'origine de la perte de réversibilité de l'obstruction bronchique que l'on observe au fil de l'évolution de la maladie asthmatique, et de la diminution plus importante du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) sur le long terme observée chez l'asthmatique par rapport à la population générale.¹

LES ANOMALIES CONSTATÉES

Anomalies des cellules épithéliales bronchiques : la desquamation des cellules épithéliales bronchiques est constante dans l'asthme. On retrouve au minimum un détachement des cellules épithéliales de la membrane basale, et des modifications fonctionnelles impliquant la production de cytokines et de facteurs de croissance. Cette lésion de l'épithélium, qui devrait aboutir à des processus de réparation, est accompagnée d'une dysrégulation des mécanismes de régénération de l'épithélium, avec notamment une diminution du processus d'apoptose qui entretient l'activation de l'épithélium lésé. Celui-ci produit notamment des facteurs de croissance qui activent la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes tels que l'EGF (*epidermal growth factor*), le TGF- β (*transforming growth factor β*), le FGF (*fibroblast growth factor*) et l'endothéline. La sécrétion de ces facteurs serait normale dans un processus harmonieux de réparation mais, ici, en raison de la survie anormale de cet épithélium lésé, ce processus est rapidement excessif et anarchique. La production de TGF- β notamment est corrélée avec le degré de fibrose sous-épithéliale.²

Sous l'action de ces facteurs de croissance, les cellules mésenchymateuses produisent collagène, fibres élastiques, protéoglycanes et autres protéines de la matrice. En plus des facteurs de croissance connus depuis longtemps, l'IL 11 (interleukine 11), produite par les cellules épithéliales bronchiques, semble jouer un rôle important dans l'organisation du remodelage bronchique.

Épaississement de la membrane basale : c'est une caractéristique de la bronche de l'asthmatique, qui survient de façon précoce et est présente dès le stade d'asthme léger persistant. Cet épaississement correspond à un dépôt de collagène I et de collagène III, de fibronectine et de tenascine. On a longtemps pensé que cet épaississement pouvait en soi être à l'origine de l'altération de la fonction respiratoire. Cependant, il semble actuellement que ces remaniements ont un retentissement fonctionnel moins important que les remaniements du muscle lisse bronchique.¹

Matrice extracellulaire : l'examen de biopsies bronchiques de sujets asthmatiques a permis de montrer que les fibres

élastiques sont fragmentées, désorganisées ou absentes, en raison d'une destruction accrue (élastolyse), mais aussi en raison de l'intrication avec les fibres de collagène.²

Cette destruction et cette désorganisation des fibres élastiques ont un impact important sur la géométrie et la distensibilité des voies aériennes et pourraient altérer la fonction respiratoire.

Les études en microscopie électronique montrent que le collagène de la sous-muqueuse n'est pas normal. Il y a de plus des dépôts de fibronectine, de laminine et de tenascine en excès, anarchiques, participant à la matrice extracellulaire désorganisée et fragmentée. Les taux de fibronectine sont corrélés à ceux de TGF β dans le liquide de lavage alvéolaire.

Vaisseaux : le nombre et la taille des vaisseaux sont augmentés dans les bronches des asthmatiques, notamment chez les patients morts par asthme. Néanmoins la place de l'angiogenèse et de la néovascularisation dans l'asthme n'est pas claire.¹

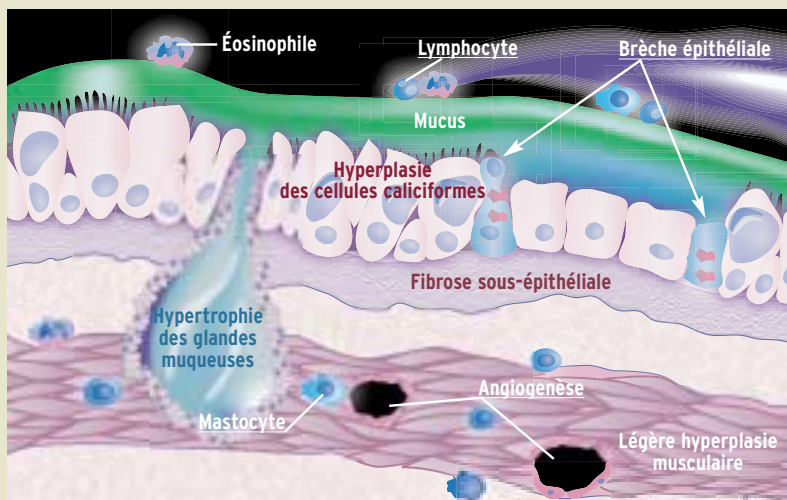


Figure Représentation des différentes composantes du remodelage bronchique dans l'asthme.

Muscle lisse : l'hypertrophie et l'hyperplasie du muscle lisse bronchique ont été rapportées après examen de pièces d'autopsie par rapport à des asthmatiques morts d'autres causes. Les études animales ont clairement démontré que l'exposition allergénique prolongée pouvait être à l'origine de ces modifications du muscle lisse asthmatique. Les cellules musculaires lisses hyperplasiques produisent à leur tour des facteurs susceptibles d'aggraver le remodelage, en particulier des facteurs de croissance, mais aussi des métalloprotéases et leurs inhibiteurs, dans des proportions anormales et impropres.

Glandes muqueuses : l'hyperplasie des cellules caliciformes est constante, et on les retrouve jusqu'aux bronchioles d'où elles sont normalement absentes.² Les glandes muqueuses sont deux fois plus grandes dans les bronches segmentaires d'asthmatiques par rapport aux sujets normaux. Les modèles animaux d'exposition allergénique ont permis de reproduire cette hyperplasie des cellules caliciformes et une augmentation de production de mucus.

UNE PHYSIOPATHOLOGIE COMPLEXE

Mastocytes et remodelage : les mastocytes semblent jouer un rôle important dans l'activation des cellules mésenchymateuses. Ces cellules infiltrent le muscle lisse de l'asthmatique, et la tryptase qu'elles sécrètent est un facteur important dans l'activation de la prolifération des fibroblastes et des cellules musculaires lisses bronchiques. De plus, la tryptase induit la production de protéines de la matrice extracellulaire. Enfin, les cellules musculaires lisses activées par la tryptase acquièrent un effet pro-inflammatoire propre.³

Fibroblastes et myofibroblastes : ces cellules contribuent au remodelage bronchique en sécrétant les composants de la

matrice extracellulaire, élastine, fibronectine, laminine notamment. Le nombre de myofibroblastes retrouvés dans les bronches de sujets asthmatiques est augmenté, et il est corrélé avec la taille de la membrane basale. En plus de leur action dans le remodelage proprement dit, ces cellules ont une action pro-inflammatoire, via la sécrétion de cytokines et de chimiokines.

Protéases et inhibiteurs de protéases : les métalloprotéases de la matrice (MMP) dégradent sélectivement les composants de celle-ci. Elles jouent un rôle crucial dans le trafic des cellules inflammatoires et de structure. Une rupture de la balance entre MMP et leurs inhibiteurs contribue aux lésions épithéliales et au remodelage. MMP9 en particulier dégrade les collagènes de types IV et V, les protéoglycanes, l'élastine. Un excès d'inhibiteur tissulaire des métalloprotéases de la matrice (TIMP)-1 par rapport à MMP9, retrouvé dans l'asthme stable, contribuerait à une augmentation des dépôts de matrice extracellulaires en inhibant non seulement MMP9 mais aussi d'autres MMP.⁴

CONCLUSION

Le remodelage bronchique est une dimension de l'asthme récemment décrite qui pourrait rendre compte de la perte progressive de la fonction respiratoire chez l'asthmatique. Sa physiopathologie est complexe ; elle est en cours de démantèlement. Le diagnostic peut en être fait par l'absence de réversibilité de l'obstruction chez un patient ayant une hyperréactivité et d'une inflammation bronchique par ailleurs spécifiques de l'asthme. Plus précisément, le développement de l'imagerie par tomographie par densitométrie permettant une définition fiable et reproductible au niveau des voies aériennes, même distales, pourrait donner dans les années qui viennent des

possibilités de diagnostic précoce et de suivi du remodelage de façon non invasive.⁵ Enfin, la biopsie bronchique, seule à même de prouver les modifications structurales de la paroi bronchique, reste l'examen de référence pour ce diagnostic. Cet examen est cependant inutile en pratique courante et doit être réservé à des fins de recherche.

L'effet du traitement, notamment anti-inflammatoire, est difficile à évaluer, car s'il est réel il ne peut s'apprécier que sur le long terme par rapport à des patients de sévérité identique mais non traités, ce qui est à l'évidence impossible actuellement. Cependant, l'efficacité des corticoïdes dans la prévention du remodelage chez l'animal est un argument supplémentaire pour un traitement précoce et continu de l'asthme persistant.

Antoine Magnan

EA 3287, université de la Méditerranée service de pneumo-allergologie
hôpital Sainte-Marguerite
270, bd de Sainte-Marguerite 13009
Marseille Courriel : antoine.magnan@ap-hm.fr

1. Lazaar AL, Panettieri RA Jr. Is airway remodeling clinically relevant in asthma? *Am J Med* 2003;115:652-9.
2. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003 ; 123:417S-22S.
3. Berger P, Girodet PO, Begueret H, et al. Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis. *FASEB J* 2003;17:2139-41.
4. Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1945-50.
5. Berger P, Laurent F, Begueret H, et al. Structure and function of small airways in smokers: relationship between air trapping at CT and airway inflammation. *Radiology* 2003;228:85-94.